

THESIS
TUBINGEN
1967
Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. K. Brecht

Tonus und Spontantätigkeit von Nabelschnurarterien
bei Variation der Ca^{++} - und K^{+} -Ionenkonzentration
und der Temperatur

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt

von

HANS-PETER CLOSS

aus Berlin

1967

8982

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0229

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. K. Brecht

Tonus und Spontantätigkeit von Nabelschnurarterien
bei Variation der Ca^{++} - und K^{+} -Ionenkonzentration
und der Temperatur

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt

von

HANS-PETER CLOSS

aus Berlin

1967

Dekan: Professor Dr. W. Schneider

Berichterstatter: Professor Dr. K. Brecht

Für Ann

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung und Problemstellung	1
B. Methodik	2 - 6
1. Aufbewahrung und Präparation der Nabel- schnüre	2 - 3
2. Die Durchströmungsanordnung	3 - 4
3. Die Registrierung	5
4. Die Bestimmung der Calcium-Konzen- tration	5
5. Die Ermittlung der Spontanrhythmik am Streifenpräparat	5 - 6
6. Lösungen	6
C. Ergebnisse und ihre Diskussion	7 - 19
D. Zusammenfassung	20 - 21
E. Abbildungen	22 - 25
F. Literaturverzeichnis	26 - 31

A. EINLEITUNG

Im Rahmen von gefäßphysiologischen Untersuchungen am hiesigen Institut (BRECHT et al., 1963; ESTADA, 1963; GÖTZ, 1967 und LECHNER, 1966) interessierte das Verhalten von Nabelschnurarterien gegenüber Änderungen des Ionenmilieus und der Temperatur.

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit zu klären, inwieweit sich Ca^{++} und K^{+} in stärkerer Anreicherung gegenseitig in ihrer Wirksamkeit auf Tonusverhalten und Spontanaktivität der Aa. umbilicales beeinflussen und damit bereits vorliegende K^{+} - und Ca^{++} -Untersuchungen - die ersten überhaupt - (YAŞARGIL, 1960) zu ergänzen. Ferner galt es zu prüfen, ob die Anschauungen, die über die Wirkungsmechanismen der beiden Kationen auf die glatte insbesondere Gefäß-Muskulatur vorliegen (SCHRETZENMAYR, 1931; BOHR et al., 1958; HADDY, 1960; LASZT, 1960; BRIGGS, 1962; PHYSIOL. REV. (42/5), 1962; WAUGH, 1962b; BRECHT et al.; 1963) ohne weiteres auf die Nabelschnurarterien übertragen werden können resp. in welcher Weise sie abgewandelt werden müssen. Die Nabelschnurarterien wurden gewählt, weil durch das Fehlen der Innervation (BARCLEY et al., 1944; SPIVACK, 1946; YOUNG, 1956) eine rein glattmuskulär bedingte Antwort dieser Gefäße auf von außen gesetzte Reize zu erwarten ist. Es wurden 225 qualitative Durchströmungsversuche an ungefähr 140 intakten Nabelschnüren und freigelegten Nabelschnurarterien vorgenommen.

B. METHODIK

1. Aufbewahrung und Präparation der Nabelschnüre

Zu den Versuchen wurden Aa. umbilicales intakter Nabelschnüre von Neugeborenen verwendet, die uns die hiesige Universitäts-Frauenklinik zur Verfügung stellte^{*}.

Die Nabelschnüre wurden sofort nach Abtrennung von der Placenta in Thermosgefäße eingebracht. Diese waren mit einer heparinisierten (Liquoid-Roche, 1 %ige Lösung^{**}) tiefgekühlten Tyrodelösung gefüllt, der 20 000 IE Penicillin und 30 000 IE Streptomycin (Penistrept-Heyl^{**}) pro Flasche zugesetzt waren.

Da es im Sinne der Arbeit war, das Verhalten der Arterien über längere Zeit zu prüfen, um sie auch in dieser Hinsicht mit anderen Warmblütergefäßen zu vergleichen, wurden Experimente sowohl an völlig frischen als auch an bis zu einer Woche alten Nabelarterien durchgeführt.

Die Nabelschnüre wurden jeweils in einem Spezialgefäß, einer 40 cm langen und 5 cm hohen Glaswanne (zur Vermeidung von Stauchungen der Arterien) unter 4°C in 95 % O₂/5 % CO₂ gesättigter Tyrodelösung bis zur Verwendung aufbewahrt.

Das anfangs angewandte Vorgehen, die Arterien herauszupräparieren und isoliert zu durchströmen, wurde fallengelassen, da unserer

^{*} Ich danke der Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. Roemer), der Oberin und insbesondere der Lehrhebamme Oberschwester Paula Hauser an dieser Stelle für ihre hilfsbereite Mitarbeit.

^{**} Sowohl der Deutschen Hoffmann-La Roche AG als auch der Fa. Heyl & Co. gilt unser Dank für die Bereitstellung dieser Pharmaka.

Erfahrung nach die Arterienwand durch eine noch so sorgfältige Präparation sehr beansprucht und möglicherweise geschädigt wird.

Für die Versuche wurden längere Nabelschnüre einheitlich auf 30 cm verkürzt, Nabelschnüre unter 20 cm Länge wurden in der Regel verworfen. Anschließend wurde am fetalen Ende eine Arterie auf 3 - 5 cm freigelegt, aus ihrer Umgebung herausgelöst, der Arterienanfang abgeschnitten, eine 2 cm lange Glaskanüle in die leicht vorgedehnte Arterie eingeführt und die Arterie auf der Kanüle angeschlossen. Um eine möglichst dichte Verbindung zwischen Arterie und Kanüle zu gewährleisten, wurde stets noch die Wharton'sche Sulze über der Arterie auf der Kanüle befestigt. Die Kanüle war so dimensioniert, daß sie praktisch keinen Widerstand im Vergleich zu den Nabelarterien darstellte. Mit einem Stück PVC-Schlauch wurde die Kanüle dann mit einer eigens für diesen Zweck gefertigten 6,5 cm langen Glasschlange verbunden und so in die Durchströmungskammer eingebracht. Die Schlangenform bei einer Windungsbreite von 2 cm wurde gewählt, um die Vorwärmung der Lösungen (s. u.) unter allen Umständen zu gewährleisten. Durch Gummistollen wurde diese Glasschlange von der Innenwand des Reaktionsgefäßes ferngehalten.

2. Die Durchströmungsanordnung (Abb. 1)

Aus Mariotte'schen Flaschen gelangten die Ausgangs- und jeweiligen Testlösungen in einen 28 cm hohen Schlangenkühler, der - wie auch die Reaktionskammer - an einen Thermostaten angeschlossen war und an einer Luftfalle vorbei durch die oben erwähnte Glasschlange unter einem Druck von ungefähr 70 - 80 mm Hg (HASELHORST, 1929; GOERTTLER, 1951; YOUNG, 1961; PANIGEL, 1959 und 1962) in die eigentliche Reaktionskammer. Diese Glasvorratsgefäße standen über eine Wasserfalle mit einem mit Carbogen-Ge-

misch gefüllten Plastikbehälter in Verbindung; die Füllung erfolgte jeweils in Carbogenatmosphäre.

Bei der Reaktionskammer handelte es sich um eine nach eigenen Vorstellungen entwickelte 40 cm lange doppelwandige Kammer von einem Innendurchmesser von 3,2 cm und einem 0,5 cm höheren Außendurchmesser. In dieser Kammer wurde eine Temperatur von 37°C ($\pm 0,2^{\circ}\text{C}$) gehalten und zugleich eine Durchspülung der Arterie und auch eine Umspülung der Nabelschnur mit den jeweiligen Lösungen gewährleistet. Die Kammer wurde stets etwas gekippt aufgestellt, um die Ausströmkanüle frei von arteriellen oder venösen Blutkoagula zu halten.

Versuche, die Verknäuelung der Nabelschnüre durch Anschlingen mit einem Nylonfaden am Ausströmende und Einführen eines dünnen Glasstabes in die Vena umbilicalis (YAŞARGIL, 1960) zu verhüten, wurden fallengelassen, da man dadurch der durch die Aufquellung der Wharton'schen Sulze bedingten stärkeren Spiralisierung der Arterie willkürliche Grenzen setzt. Außerdem ist nicht zu befürchten, daß die Aufquellung der Sulze die Arterie komprimiert (YAŞARGIL, 1960).

Ein zeitweiliges Durchströmungshindernis bildete stets die maximale Lumeneinengung der Arterien, die beim Einbringen in die Kammer vorlag. Sie löste sich jedoch immer unter Einwirkung der Wärme und des vorhandenen Druckgefälles nach 10 - 15 Minuten.

Nach Versuchsende wurde jeweils durch Injektion einer Methylenblau-Lösung in die Einströmkanüle auf eventuelle Undichtigkeiten im Verlauf des durchströmten Gefäßes geprüft.

3. Die Registrierung

Die Registrierung erfolgte mittels Kontakttropfenzähler und Ordinatenschreiber nach FLEISCH auf ein Rußkymographion. Um stark wechselnde Tropfengrößen mit Sicherheit ausschließen zu können, wurden zu jedem Versuch Tropfeneichungen durchgeführt, die als Mittelwert $\bar{x} = 0,1 \text{ ml}$ bei $s_x = \pm 0,008 \text{ ml}$ pro Tropfen ergaben.

4. Die Bestimmung der Calciumkonzentration

Das Vorgehen bei der Bestimmung der Calciumkonzentrationen von verschieden lange in normaler Tyrodelösung (hier wie auch im Folgenden als "Tyr" bezeichnet) und modifizierter Tyr gehaltenen Arteriae umbilicales, Venae umbilicales und Wharton'scher Sulze folgte der seit ungefähr 15 Jahren üblichen Methodik (MUTH et al., 1952; CHANEY et al., 1953). (Eine ausführliche Darstellung findet sich bei KUTSCHA, 1963).

5. Die Ermittlung der Spontanrhythmik am Streifenpräparat

Die betreffende Arteria umbilicalis wurde spiralig aufgeschnitten. Diese Spiralstreifen waren durchschnittlich 35 mm lang, 5 mm breit und 0,5 mm dick. Die Streifenpräparate befanden sich in einer feuchten Kammer bei einer Temperatur von 37°C in einer Anordnung nach der Übertropfmethode (GADDUM, 1953), mit der ein rascher Wechsel der Lösungen möglich ist.

Eine optimale Vordehnung wurde bei den Arterien mit 10-15 g erreicht. Registriert wurde gleichzeitig die rasche phasische Motorik der glatten Muskulatur und die langsamen Spannungs- bzw. Verkürzungsänderungen des Gesamtpräparates mit Hilfe von mechano-elektrischen Wandlern. In isometrischer Anordnung wurde dies mit

einem modifizierten induktiven Meßkopf (PAUSCHINGER et al., 1963), in isotonischer Anordnung mit einem photoelektrischen Meßkopf (BRECHT et al., 1961) durchgeführt. Die vom Meßkopf abgegebenen Spannungsschwankungen wurden einmal zu Gleichspannungskanälen geeigneter Empfindlichkeit (Registrierung des Tonus), zum anderen zu Wechselspannungskanälen sehr hoher Empfindlichkeit mit verschiedener Zeitkonstante (0,1 - 2,0 sec.) geführt. (Registrierung der phasischen Tätigkeit). Die Aufzeichnung erfolgte mit Direkt-schreibern.

6. Lösungen

Ausgangsbasis für die Durchströmungsversuche war eine normale Tyrodelösung (=Tyr). Sie enthielt (alle folgenden Angaben verstehen sich pro Liter Lösung): 136,88 mmol NaCl; 2,68 mmol KCl; 1,36 mmol CaCl_2 ; 0,49 mmol MgCl_2 und als Puffersubstanzen 11,88 mmol NaHCO_3 und 0,32 mmol NaH_2PO_4 zuzüglich 5,55 mmol Glucose. Bei der isotonischen KCl-Lösung wurde kein Puffer zugesetzt. Der pH-Wert der für die Durchströmung verwendeten Lösungen wurde in jedem Fall auf 7,36 ($\pm 0,05$) eingestellt.

Diese Tyrodelösung wurde modifiziert durch wechselnde Calciumgehalte (bei Konstanthaltung von KCl und MgCl_2 ; YAŞARGIL, 1960 läßt bei seiner veränderten Tyr MgCl_2 größtenteils weg und erwähnt keine Hinzufügung von Glucose (BÜRGI, 1945)): Verdoppelung bis Verfunffachung des CaCl_2 -Gehaltes und Weglassen des CaCl_2 . Ferner wurde die Kaliumkonzentration bis zum Zwanzigfachen des Ausgangswertes geprüft (bei konstantem CaCl_2 - und MgCl_2 -Gehalt). Um eine Isoosmolarität zu gewährleisten, wurden diese Konzentrationsänderungen durch entsprechende Erhöhungen resp. Erniedrigungen des NaCl-Gehaltes der Tyr aufgefangen.

C. ERGEBNISSE UND IHRE DISKUSSION

Die Untersuchungen gewannen noch dadurch zusätzlich an Reiz für uns, daß frühere Autoren (z. B. BAUR et al., 1929) in anatomisch-histologischen Arbeiten stets die Sonderstellung dieser Gefäße gegenüber anderen Gefäßgebieten herausgearbeitet hatten und von daher auch ein besonderes physiologisches und pharmakodynamisches Verhalten für möglich hielten. So haben diese Gefäße keine Vasa vasorum. Die nervöse Versorgung interessierte u. a. schon vor ungefähr 150 Jahren die Medizinische Fakultät zu Tübingen, als sie folgende Preisarbeit ausschrieb: "INVESTIGETUR, AN FUNICULUS UMBILICALIS MAMMALIUM NERVIS POLLEAT VEL CAREAT, IIQUE SI ADSINT PRAEPARATI EXTRA OMNEM DUBITATIONEM PONANTUR." Zwei "Inauguraldissertationen" beschäftigten sich daraufhin "in histologischer und physiologischer Manier" mit der Frage - kamen zu einem negativen Resultat und - zu dem Preis. (SCHMITT, 1922). Auch in neueren Arbeiten (SPIVACK, 1946) sind (marklose) Nerven nur für den Bereich der intraabdominalen Arteria umbilicalis erwähnt worden.

Alle Beobachtungen zur Reaktion der Nabelarterien werden unter drei Gesichtspunkten mitgeteilt:

1. Die Rolle des Ca^{++} (Versuchsreihen A - D, N)
2. Die Wirkungen des K^{+} (Versuchsreihen E, G - M)
3. Die Einflüsse der Temperatur (Versuchsreihen F und O)

Zur Erklärung des Begriffs "Versuchsreihe" in diesem Zusammenhang: Es war unsere Aufgabe - um etwaige Fehler auszuschließen - zum einen die jeweiligen Schwellenkonzentrationen, in denen ein Ion registrierbare Wirkungen auf die glatte Muskulatur ausübt, zu ermitteln und andererseits auf jeden Fall "memory"-Effekte zu ver-

meiden. Aus diesem Grund wurde die Aufeinanderfolge der Lösungen immer wieder abgewandelt, und es wurden "Auswaschphasen" mit Tyr zwischengeschaltet. Ein Lösungswechsel wurde jeweils erst dann vorgenommen, wenn eindeutige Reaktionen des jeweiligen Gefäßes erfolgt waren. Häufig wurden die Versuche über mehrere Stunden geführt.

1. Ungefähr 80 Versuche mit Ca^{++} dienten der Beantwortung der Frage, wie dieses Ion in höherer Konzentration auf den Tonus der glatten Muskulatur von Nabelarterien wirkt. (YAŞARGIL, 1960 prüfte lediglich Ca^{++} -Konzentrationen von 0,1 g% und 0,2 g%). Im Folgenden seien die Versuchsreihen angegeben:

- Reihe A: Tyr → Tyr mit 6,8 mmol Ca^{++} (22 Vers.) → Tyr o. Ca^{++} (4 Vers.)
 B: Tyr → Tyr o. Ca^{++} (18 Vers.) → Tyr mit 6,8 mmol Ca^{++} (10 Vers.)
 C: Tyr → Tyr mit 6,8 mmol Ca^{++} → Tyr → Tyr o. Ca^{++} (2 Vers.)
 D: Tyr → Tyr o. Ca^{++} → Tyr → Tyr mit 6,8 mmol Ca^{++} (5 Vers.)
 N: Tyr → Tyr mit 2,72 mmol Ca^{++} (6 Vers.) → Tyr mit
 4,08 mmol Ca^{++} (6 Vers.) → Tyr mit 5,44 mmol Ca^{++} (5 Vers.)

(Zur Erläuterung: Tyr mit 6,8 mmol $\text{Ca}^{++} \hat{=}$ der Erhöhung des Ca^{++} -Gehalts auf das 5fache der Norm
 Tyr mit 13,4 mmol $\text{K}^{+} \hat{=}$ der Erhöhung des K^{+} -Gehalts auf das 5fache der Norm)

Die Wirkung des Ca^{++} -Ions auf Nabelarterien spiegelt sich am auffälligsten im Tonusverhalten der glatten Muskulatur wieder.

Eine Erhöhung des Ca^{++} -Gehalts in der Durchströmflüssigkeit auf das Doppelte der Norm (Versuchsreihe N) manifestiert sich in einem deutlichen - allerdings vorübergehenden - Tonusanstieg. Unmittelbar anschließende Konzentrationssteigerungen auf das 3fache und 4fache des Ausgangswertes ergeben dann keine weiteren auffälligen Reaktionen.

Eine unmittelbare Anreicherung des Ca^{++} auf das 5fache nach Durchströmung mit Tyr (Versuchsreihen A und C) führt in stärkerem Maße und in allen von uns beobachteten Fällen zu einer Anhebung des Tonusniveaus und zwar in der Mehrzahl der Versuche fortschreitend in Richtung auf den völligen Verschuß (Abb. 2).

Nicht ganz so deutlich ist das Verhalten, wenn man Tyr + $5 \times \text{Ca}^{++}$ unmittelbar nach vorherigem kurzzeitigen Ca^{++} -Entzug (Durchströmung mit Tyr o. Ca^{++} , Versuchsreihe B) gibt - jedoch war auch dann in 4/5 aller Fälle ein Anstieg des Tonus zu beobachten. Eine fortschreitende Vasokonstriktion wurde auch erhalten, wenn zwischen die Entzugs- und die Anreicherungsphase Tyr eingeschoben wurde (Versuchsreihe D). Es sei jedoch angemerkt, daß in den Untersuchungsreihen (B und D), in denen vor der Gabe von Tyr + $5 \times \text{Ca}^{++}$ eine Ca^{++} -Verarmung durchgeführt worden war, der Anstiegsphase in der Mehrzahl der Fälle eine Erschlaffungsphase folgte und Endverschlüsse selten beobachtet wurden.

Man darf wohl vermuten, daß die von WAUGH, 1962 a + b für die glatte Gefäßmuskulatur des Hundes bestätigte ältere Anschauung der Wirksamkeit des Ca^{++} als verbindendes Glied zwischen Membranerregung und myoplasmatischer Kontraktion auch auf die Arteria umbilicalis übertragen werden kann. Extrazellulär wirkendes Ca^{++} ruft in hohen Konzentrationen Gefäßmuskulatur-Kontraktionen hervor (HADDY, 1960), und das eingewanderte Ca^{++} aktiviert in der Zelle die myoplasmatischen Vorgänge der Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur.

Während diese Ergebnisse also mit dem an Warmblüterarterien gefundenen Verhalten übereinstimmen, ist in der Antwort der Nabelarterien auf Ca^{++} -Entzug ein signifikanter Unterschied festzustellen (vergleiche dazu BRECHT et al., 1963). Während Warmblüterarterien stets eine Entzugskontraktur mit nachfolgender Erschlaf-

fung aufweisen, wurden hier zu ungefähr gleichen Teilen Tonusanstiege (Abb. 3) und -abstiege gesehen. (Versuchsreihen D, B, I und C.) Lediglich folgend auf $\text{Tyr} + 5 \times \text{Ca}^{++}$ (Versuchsreihe A) ließen sich unter Tyr o. Ca^{++} Tonusanstiege sichern, die sich von selbst wieder lösen und stets später eintreten als solche unter $\text{Tyr} + 5 \times \text{Ca}^{++}$.

Diese letztgenannten Ergebnisse harmonisieren nicht ganz mit YAŞARGIL, 1960, der auf Tyr o. Ca^{++} lediglich eine anhaltende starke Erweiterung sah.

2. Weitere 110 Versuche befaßten sich mit dem K^{+} -Ion. Während YAŞARGIL, 1960, sein Augenmerk auf Konzentrationen zwischen 0,1 und 0,4 g% richtete, wurde hier in acht verschiedenen Konzentrationen von 2,68 mmol an aufwärts seine Wirksamkeit auf die Nabelarterien im Hinblick auf das Tonusverhalten und die spontane Aktivität getestet. Dabei war der Ausgangspunkt die Beobachtung, daß z. B. die Kollateralen aus dem Bereich der Arteria facialis 2-3-jähriger Rinder unter $\text{Tyr} + 10 \times \text{K}^{+}$ (= 27 mmol KCl in Tyr in isotoni-scher Lösung) ein Maximum an Spontan-tätigkeit zeigen.

(Zur Erläuterung zu den nachstehend angeführten Versuchsreihen: bei den Reihen H und K wurden die Nabelschnüre nach Ablösung von der Placenta 48 Stunden in Ca^{++} -freier bzw. $5 \times \text{Ca}^{++}$ -angereicherter isotoni-scher Tyrodelösung belassen und erst dann zum Versuch verwendet.)

Reihe E: Tyr→ Tyr mit $26,84 \text{ mmol K}^+$ (19 Vers.)

G: Tyr→Tyr mit $13,4 \text{ mmol K}^+$ (12 Vers.)→ Tyr mit $26,84 \text{ mmol K}^+$ (4 Vers.)

H: Tyr o. Ca^{++} → Tyr mit $13,4 \text{ mmol K}^+$ (6 Vers.)→ Tyr mit $26,84 \text{ mmol K}^+$ (5 Vers.)

I: Tyr→ Tyr o. Ca^{++} → Tyr mit $13,4 \text{ mmol K}^+$ (6 Vers.)→ Tyr mit $26,84 \text{ mmol K}^+$ (4 Vers.)

K: Tyr mit $6,8 \text{ mmol Ca}^{++}$ → Tyr mit $13,4 \text{ mmol K}^+$ (7 Vers.)→ Tyr mit $26,84 \text{ mmol K}^+$ (5 Vers.)

L: Tyr→ Tyr mit $6,8 \text{ mmol Ca}^{++}$ → Tyr mit $13,4 \text{ mmol K}^+$ (6 Vers.)→ Tyr mit $26,84 \text{ mmol K}^+$ (4 Vers.)

M: Tyr→ Tyr mit $5,36 \text{ mmol K}^+$ (8 Vers.)→ Tyr mit $8,04 \text{ mmol K}^+$ (8 Vers.)→ Tyr mit $10,72 \text{ mmol K}^+$ (9 Vers.)→ Tyr mit $53,68 \text{ mmol K}^+$ (7 Vers.)→ isot. KCl (2 Vers.)

WAUGH, 1962 b hat in seiner Veröffentlichung auf Grund seiner Versuche auch für die glatte Muskulatur der Arterienwand vermutet, was für die Skelettmuskelfaser schon gesichert ist (JENERICK, 1959), daß nämlich Calcium generell stabilisierend auf Zellmembranen wirkt. Weiter nimmt er an, daß Ca^{++} bei Vorliegen in normalen Konzentrationen seine kontraktile Wirkung nicht an der Zellmembran der Muskelzelle, sondern direkt durch einen intrazellulären Effekt am kontraktilen Mechanismus entfaltet. Eine K^+ -Depolarisation, d.h. also eine extrazelluläre Anreicherung des K^+ , beseitigt nun die vorher vorliegende Passagehemmung, indem sie die Ca^{++} -Permeabilität massiv erhöht, so daß Ca^{++} ins Zellinnere vordringen und die kontraktilen Vorgänge der Gefäßmuskulatur aktivieren kann. (Siehe dazu BOHR et al., 1958).

Zu ähnlichen Anschauungen kam BRIGGS, 1962, der an der Kaninchen-aorta ein deutlich lineares Verhältnis zwischen Tonusanstieg und Calciumeinstrom in die Zellen nach und unter K_2SO_4 beobachtete. Diese Anschauungen werden gestützt dadurch, daß man von allen

Ionen, die intrazellulär injiziert oder an "nacktes" Myoplasma gebracht wurden (Na^+ , Ca^{++} , K^+ , Mg^{++} , Cl^- , ATP, HPO_4^{--} , Citrat und Oxalat) lediglich mit Ca^{++} Kontraktionen erzielen konnte, und daß man während der K^+ -Depolarisation des Skelettmuskels und der glatten Aortenmuskulatur eine erhöhte Membranpassage von Ca^{++} beobachtete. Bei Überlegungen, wo der Angriffspunkt des Ca^{++} bei seiner intrazellulären Wirksamkeit zu suchen sei, kam man zu der Ansicht (WAUGH, 1962), daß möglicherweise direkt das ATP-ATP-ase-System aktiviert oder aber ein Erschlaffungsfaktorsystem gehemmt wird. Ob es ein solches Erschlaffungsfaktorsystem wie in der quergestreiften Muskulatur auch in der Gefäßmuskulatur gibt, bleibt abzuwarten. LASZT und HAMOIR, 1961, diskutieren demgegenüber die Möglichkeit, daß der Anstieg des intrazellulären K^+ -Gehalts die ATP-abhängige Assoziation eines von ihnen gefundenen Strukturproteins "Tonoactomyosin" begünstige und es über diesen Mechanismus zu einer Tonuserhöhung komme.

Im Einklang mit den von WAUGH aufgezeigten Möglichkeiten über die Wirkung von K^+ und Ca^{++} auf die glatte Gefäßmuskulatur stehen auch die von uns gefundenen Ergebnisse. Geringe K^+ -Konzentrationen (Versuchsreihe M) rufen lediglich schwache tonisierende Effekte hervor. Ein Anheben des K^+ -Gehalts auf das 4-, 5- und 10fache des Normalen findet seinen Ausdruck in einer stärker werdenden spontanen Tätigkeit. Noch höhere K^+ -Konzentrationen (20fach) bis hin zur isotonischen KCl beeinflussen dann im wesentlichen nurmehr das Tonusgeschehen. LASZT, 1960 versucht diesen Dualismus zu erklären, indem er zwei verschiedene funktionelle Systeme in der Gefäßmuskulatur postuliert: ein tonisches für die Aufrechterhaltung der Spannung und ein kontraktiles, K^+ -abhängiges für die vorübergehende Spannungsregulation. Interessant war für uns, daß im Gegensatz zur sonstigen glatten Gefäßmuskulatur des Warmblüters $\text{Tyr} + 10 \times \text{K}^+$ (Versuchsreihe E) nicht unbedingt

ein Optimum zum Hervorrufen der Spontanrhythmizität ist, sondern bereits geringere K^+ -Mengen ($Tyr + 5 \times K^+$; Versuchsreihe G) genügen, den Ca^{++} -Einstrom so zu erhöhen, daß eine massive spontane Aktivität der glatten Muskulatur resultiert (Abb. 4).

Sehr klar stützen konnten wir diese Befunde durch vorherige kurzzeitige (Versuchsreihe I) resp. 48 Stunden dauernde Ca^{++} -Verarmung (Versuchsreihe H). Während es durch den kurzdauernden Ca^{++} -Entzug gleichsam zu einer Ca^{++} -Sensibilisierung kommt, die sich in einem erhöhten Ansprechen des Gefäßes auf $Tyr + 5 \times K^+$ (mit Ca^{++}) äußert (starke Spontanätigkeit (Abb. 5), die allmählich verebht und in einen Tonusanstieg mündet - vergleiche dazu auch BÜRGI, 1945, über die Zusammenhänge zwischen Tonus und Rhythmik -), läßt 48stündiges Belassen der Arterien in Tyr o. Ca^{++} den Ca^{++} -Gehalt so tief absinken, daß die Ca^{++} -Schwelle erst langsam wieder erreicht werden muß (Abb. 6).

Daß das Ca^{++} -Ion und nicht das K^+ -Ion für das eben geschilderte Verhalten verantwortlich ist, geht daraus hervor, daß keine spontanen Reaktionen gefunden wurden, wenn nach dem Herabsetzen des Ca^{++} -Niveaus (durch Tyr o. Ca^{++}) $Tyr + 5 \times K^+$ o. Ca^{++} gegeben wird (BRECHT et al., 1963).

Hohe Ca^{++} -Konzentrationen (Versuchsreihe K und L) dagegen dichten die Membran im Sinne einer Stabilisierung so ab, daß eine Rhythmik nur in Andeutungen zu finden ist.

3. Viele Autoren waren bisher der Ansicht, der Anstieg des pO_2 in den Arteriae umbilicales unmittelbar post partum sei die allein maßgebliche Ursache für die Konstriktion dieser Gefäße (SCHMITT, 1922; RECH, 1925; BAUR et al., 1929 und NYBERG et al., 1959). Nur BUCURA, 1902; HASELHORST, 1929 und MARTIUS, 1962, diskutieren die Möglichkeit, daß dem plötzlichen Temperatursturz un-

mittelbar post partum mehr als nur eine Hilfsfunktion zukommt, während SPIVACK, 1946 ihre ausführliche Erörterung über anatomische und histologische Besonderheiten schließt: "... the modus operandi of contraction of the musculature of the umbilical blood vessels (sc. post partum) shall remain for the present a physiologic enigma."

HASELHORST, 1929 teilt die die Konstriktion nach der Geburt verursachenden Faktoren in drei Hauptgruppen auf:

1. das Absinken des Blutdrucks. Diese Hypothese ist jedoch nach seinen Ausführungen sehr wenig gesichert: im Gegenteil zeigten RIBEMONT und COHNHEIM/ZUNTZ, daß der Blutdruck post partum steigt oder zumindest auf gleichem Niveau bleibt.
2. den Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes in den Arterien unmittelbar nach der Geburt (siehe dazu auch weiter unten). Er kann nach HASELHORST, 1929 in Sonderfällen (hohe Außentemperatur, hohe Luftfeuchtigkeit, ein geringes Maß mechanischer Insulte) einmal in den Vordergrund rücken.
3. die abfallende Temperatur. Ihr kommt in seinen Erörterungen neben dem mechanischen Reiz der Abnabelung die tragende Bedeutung zu.

Zwei weitere Versuchsreihen (F und O) beschäftigten sich deshalb mit den Einflüssen der Temperatur auf Vasokonstriktion resp. -dilatation der Arteriae umbilicales: in 35 Versuchen wurden Temperatursenkungen und Temperaturerhöhungen durchgeführt.

Zu diesen Versuchen wurde ein überprüftes Thermometer in die Reaktionskammer eingebracht. Es war möglich mit diesem jeweils die Temperatur der aus der Arterie ausfließenden Lösung zu messen. Die Bedingungen für das Absinken und Ansteigen der Temperatur

wurden ständig verändert, um etwaige Scheineffekte - bedingt durch ein zu stereotypes Vorgehen - mit Sicherheit ausschließen zu können. Bei 3/4 aller Versuche wurde bei Absinken der Temperatur eine Zunahme des Tonus festgestellt. Dieser Tonuszuwachs war um so intensiver, je rascher die Temperatursenkung durchgeführt wurde: bei sehr raschem Abfallenlassen der Temperatur von 37°C konnten sogar völlige - jedoch "autoreversible" - Verschlüsse beobachtet werden (Abb. 7).

Bei langsamem Temperaturabfall folgte ab 25°C und tiefer eine deutliche Tonusminderung, eine Vasodilatation also, auf die anfängliche Vasokonstriktion. Schnelle Temperaturstürze ließen ein solches Verhalten erst in einem Bereich zwischen 16° - 18°C und tiefer deutlich werden.

Rasche Wiederanstiege der Temperatur wurden dann von einer Erhöhung des Tonus - von diesem Niveau aus - nach sehr kurzzeitiger vorübergehender Dilatation begleitet.

Im Bereich zwischen 35° und 37°C war stets eine Normalisierung des Tonus, ein "Einpendeln" auf das frühere Niveau festzustellen.

Zur Ergänzung wurden noch einige Untersuchungen über das Verhalten der Arterien unter tiefen Temperaturen und bei erst nach längeren Zwischenzeiten erfolgtem Wiederanheben der Temperatur vorgenommen. Dabei ergab sich, daß völlig andere Reaktionen auftraten: während einmal nach weiterem Absinken des Tonus mit heruntergehender Temperatur bei deren Wiederanstieg der Tonus nur wenig und verzögert angehoben wurde, beobachteten wir in einem anderen Fall ein sich bis 34°C hin fortsetzendes Absinken des Tonus, der erst von dieser Temperatur an konstant gehalten wurde. Antworten, wie oben geschildert, waren nicht zu erzielen.

Später dann an so vorbehandelten Arterien vorgenommene Temperaturstürze und -wiederanstiege zeigten keine eindeutigen Wirkungen.

Aufgrund dieser Befunde erscheint es fraglich, ob es gerechtfertigt ist, der Temperatur nur eine relativ unbedeutende Rolle bei dem Verschuß der Arteriae umbilicales post partum zuzuteilen. Es wäre vielmehr denkbar, daß dem Abkühlungseffekt durchaus eine synergistische Funktion bei diesem Verschuß zufällt.

Zur Stützung dieser Hypothese sei kurz kritisch auf die Versuche von RECH, 1925 eingegangen. RECH beschäftigte sich sowohl mit der Wirkung der Temperatur als auch des Sauerstoffs auf die Konstriktion und kommt zu dem Schluß, dem Anstieg des O_2 -Partialdrucks sei die größte und hauptsächlichste Bedeutung beizumessen. Zu seinen O_2 -Versuchen können wir uns nicht äußern, da wir ähnliche Versuche nicht durchgeführt haben. Zu einer Kritik an seinen Versuchen mit Temperaturanstiegen und -stürzen fühlen wir uns - gestützt auf unsere Ergebnisse - berechtigt.

1. RECH kühlt zu langsam ab (40 resp. 50 min. für $37,5^{\circ}C$ bis $15^{\circ}C$). Bei so allmählichem Absinken erhielten auch wir nur in den seltensten Fällen Verschlüsse. Dagegen sistierte die Durchströmung - auch im Gegensatz zu den Beobachtungen von PANIGEL, 1959 - des öfteren völlig, wenn wir für gleichweite Abstiege nur 10 - 15 min. Zeit ließen, uns also den physiologischen Verhältnissen näherten.
2. Beim Wiederanstieg bekommt RECH nur einen Tonusabfall in die Nähe des früheren Niveaus - den Wiederanstieg aber führt er äußerst rasch durch (5 resp. 10 min.), während wir bei langsamerem Wiederanstieg (15 - 20 min.) nach einer Zwischendilatation einen massiven vorübergehenden Anstieg beobachteten.

3. RECH's Durchströmungsdrucke liegen relativ niedrig, wie wir meinen, zu tief (15 mm Hg (!) und 55 mm Hg).

4. Die Calciumbestimmung^{*}

Die unter B 4 aufgeführte Ca^{++} -messung gab uns die Möglichkeit zu einigen bedeutsamen Vergleichen:

1. Arterie und Vene unterscheiden sich nur wenig in ihrem Ca^{++} -Gehalt (8,22 mg% resp. 8,90 mg%).
2. Beide Gefäße sind Ca^{++} -reicher als die WHARTON'sche Sulze (6,58 mg%).
3. Dagegen sind sie doch Ca^{++} -ärmer als die schon einmal vergleichsweise herangezogenen Kollateralen der Arteria facialis des Rindes: frisch herauspräpariert ~ 10,30 mg%.
4. Die Ca^{++} -Verarmung der Gefäße, hervorgerufen durch längeres Belassen in Ca^{++} -freier Tyr ist deutlich (Arteria umbilicalis 48 Stunden in Tyr o. $\text{Ca}^{++} + 5 \times \text{K}^+$: 1,22 mg% bzw. Arteria umbilicalis 48 Stunden in Tyr o. Ca^{++} : 0,51 mg%). (Ähnliche Beobachtungen wurden ebenfalls an den bereits zitierten Warmblüterarterien gemacht: nach 48 Stunden betrug der Ca^{++} -Gehalt dort noch 3,90 mg%, nach 96 Stunden: 1,90 mg%).

5. Die spontane Tätigkeit^{**}

Die Aufzeichnung der Spontanaktivität in der in B 5 geschilderten Weise zeigte eindeutig die von anderen Warmblüterarterien her be-

* Für die Unterstützung bei der Durchführung der Calciumbestimmung danke ich Herrn Doz. Dr. W. Kutscha.

** Herrn Dr. J. A. Estada spreche ich meinen herzlichen Dank für seine vielfältigen unterstützenden Ratschläge aus.

kannte Rhythmizität schon unter Tyr. Verstärkung und Abnahme der Rhythmik standen im Einklang mit den in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten Befunden und mit den Ergebnissen, die PANIGEL, 1959 in seiner gründlichen und sehr detaillierten Arbeit vorlegt. Er fand unter anderem eine deutliche Abhängigkeit der Frequenz und der Amplitude von der zur Durchströmung verwendeten Lösung.

6. Einige Abschlußbeobachtungen zur Physiologie der Nabelarterien

Fast alle Arterien durchliefen unter Tyr ein anfängliches Kontraktionsstadium (GÄNSHIRT, 1951; YAŞARGIL, 1960 spricht von "Konstriktion"), das sich jedoch in unseren Versuchen stets nach einiger, oftmals längerer Zeit von selbst löste (vergleiche dazu B 2). Es wäre möglich, daß es sich dabei um lokale Kontraktionszustände im Sinne von GOERTTLER, 1951 handelt, die zur Ausbildung sogenannter HOBOKEN'scher Knoten führen.

Einige Arterien zeigten schon bei der Tyr-Durchströmung eine deutliche spontane Aktivität (vergleiche dazu C 5) - es handelte sich dabei sowohl um sehr frische als auch um ältere Präparate.

Eine Wiederdurchströmung, wie sie einige Male probeweise durchgeführt wurde, blieb stets ohne sichtbare Erfolge - gewiß ein Ausdruck sehr großer Empfindlichkeit (siehe auch unter B 1), die sonstigen Warmblüterarterien offensichtlich nicht in diesem Maße zueigen ist (BRECHT et al., 1963).

Merkwürdig und uns unerklärlich war, daß wir in einigen Versuchen eine erhöhte Reaktionsbereitschaft älterer Gefäße feststellen konnten. Diese Beobachtung hatte man an innervierten Warmblüterarterien mit einer allmählichen Zerstörung der nervösen Strukturen und einer reineren glattmuskulären Antwort zu erklären

versucht, eine Deutung, die ja in diesem Falle nicht heranziehbar ist.

Stets waren bei den Arterien zwei Haupttypen zu unterscheiden (zu ähnlichen Feststellungen kommen BAUR et al., 1929): Arterien mit sehr schwachem Grundtonus mit sehr hohem Durchfluß in der Zeiteinheit, die weniger und später oder überhaupt nicht auf Änderungen des Ionenmilieus im Durchströmmedium ansprachen und stärker tonische Formen mit ausgeprägter Reaktionsbereitschaft.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Unter Konstanthaltung des Druckes wurden 225 Durchströmungsversuche an Nabelschnurarterien durchgeführt. Die Registrierung erfolgte über einen Kontakttropfenzähler und einen Ordinatenschreiber nach FLEISCH auf ein Rußkymographion.

Die Nabelschnurarterien wurden gewählt, weil diese Gefäße - kollateralenfrei und nicht innerviert - besonders günstige Voraussetzungen bieten, Reaktionen der glatten Muskulatur zu studieren. Die Anordnung der glatten Muskulatur in den Arteriae umbilicales stellt ein System gekreuzter Spiralzüge mit wechselndem Steigungswinkel dar (GOERTTLER, 1951).

In drei Hauptgruppen von Versuchen wurde das Verhalten dieser Arterien gegenüber Ca^{++} , K^{+} (und Ca^{++}) und bei Temperaturschwankungen untersucht.

Dabei wurden unter anderem folgende Beobachtungen gemacht:

1. Veränderungen des Calciumgehaltes in der Durchströmungsflüssigkeit haben Tonusschwankungen zur Folge
 - a) Erhöhung des Calciums auf den zweifachen Normwert führt zu einer vorübergehenden Anhebung des Tonusniveaus, Steigerung auf das Fünffache über einen Tonusanstieg zum Gefäßverschluß. Verstärkung der Calciumkonzentration nach vorherigem kurzzeitigem Calciumentzug manifestiert sich in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls in Tonuserhöhungen.
 - b) Calciumentzug zeigt ein nicht so klares Bild: Vermehrung und Verminderung des Tonus wurden etwa gleich häufig gefunden.

Der Mechanismus der Calciumwirkung als Bindeglied zwischen Membranerregung und myoplasmatischer Kontraktion wird diskutiert.

2. Variation des Kaliums in der Durchströmungsflüssigkeit bei Gleichhaltung des Calciums wirkt sich auf Spontanaktivität und Tonusverhalten aus. Dabei beeinflussen niedrige (5,36 mmol/l K^+) und sehr hohe Werte (53,68 mmol $K^+ \hat{=}$ 20fachem des Normalwertes) lediglich das Tonusverhalten; Tyr mit 5fachem Kaliumgehalt ist ein Optimum für die Auslösung spontaner Rhythmik.

Die Bedeutung der K^+ -Depolarisation für die Ca^{++} -Wirkung auf die glatte Muskelzelle wurde durch diese Versuche auch für die Gefäßmuskulatur gesichert.

3. Im dritten Abschnitt wurde die Möglichkeit einer stärkeren Beteiligung der Temperatur an dem durch Absinken des Blutdruckes und Ansteigen des Sauerstoffpartialdruckes hervorgerufenen Verschuß der Arteriae umbilicales post partum in zwei Versuchsreihen geprüft und eine solche Mitwirkung gefunden.

E. ABBILDUNGEN



Abb. 1: Die Durchströmungsanordnung. 1: Schlangenkühler; 2: Kontaktropfenzähler; 3: Reaktionskammer mit Nabelschnur

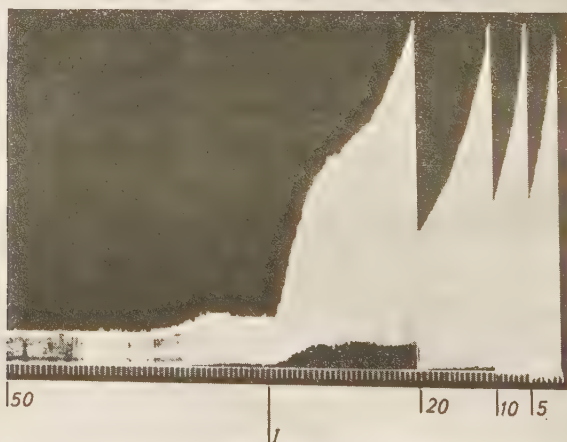


Abb. 2: Anhebung des Tonusniveaus bis zum Verschluß unter Tyr mit fünffachem Calciumgehalt (6,8 mmol). Ausgangslösung: Tyr, ab I Durchströmung mit Tyr + $5 \times \text{Ca}^{++}$. Ordinate: Tropfgeschwindigkeit (hier wie auch in den folgenden Abbildungen aufgezeichnet als Laufgeschwindigkeit des Ordinaten-schreibers in (mm/sec) - arabische Zahlen); Abszisse: Zeit (hier und in den folgenden Abbildungen aufgezeichnet als Laufgeschwindigkeit des Kymographions - wenn nicht anders angegeben: 1 mm/min.)

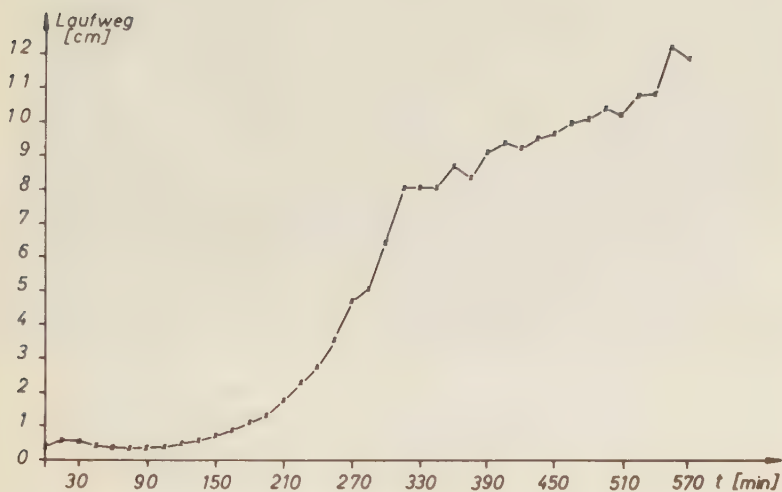


Abb. 3: Anstieg des Tonus über längere Zeit (Abszisse) in Richtung auf den völligen Verschuß unter Tyr o. Ca^{++} . Ordinate: Laufweg des Ordinatenschreibers (in cm) bezogen auf die Geschwindigkeit von 5 mm/sec.

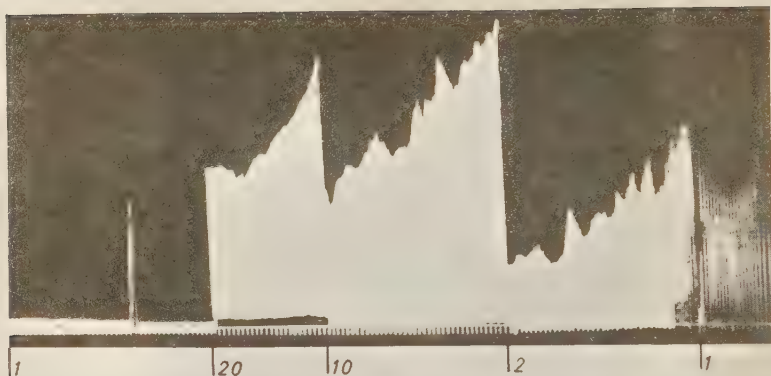


Abb. 4: Deutliche Spontanaktivität unter Tyr mit fünffachem Kaliumgehalt (13,4 mmol). (Anstieg bei den jeweiligen Ordinatenanschreibegeschwindigkeiten bedeutet in diesen Abbildungen Verlangsamung der Tropfenfolge; wegen weiterer Erläuterungen vgl. Abb. 2)

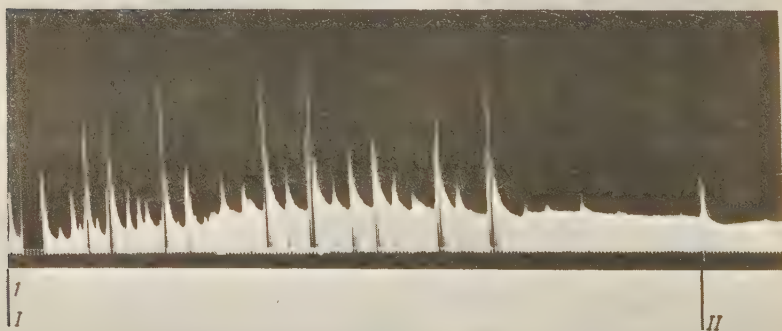


Abb. 5: Verstärkte Spontanrhythmizität nach kurzzeitigem Ca^{++} -Entzug bei Tyr mit fünffachem Kaliumgehalt (I), die durch Erhöhung der Kaliumkonzentration auf das Zehnfache (= 26,84 mmol; II) nicht mehr gesteigert werden kann. (Legende vgl. auch Abb. 2)

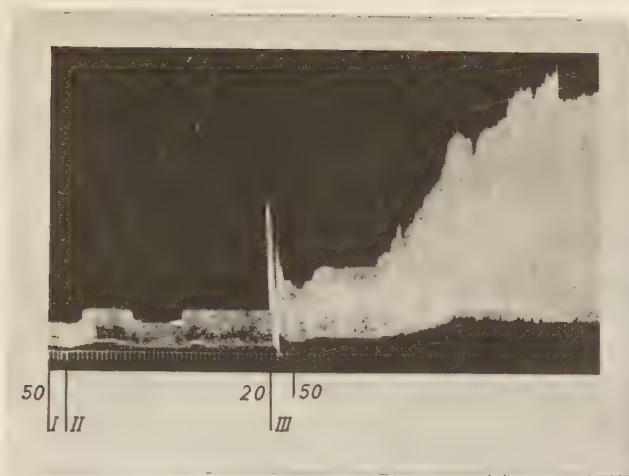


Abb. 6: 48stündiger Calciumentzug ergibt erst unter Tyr mit zehnfachem Kaliumgehalt (III) eine - verringerte - Spontanaktivität. (I: Tyr o. Ca^{++} ; II: Tyr mit $5 \times \text{K}^+$) (Ausführliche Erklärungen finden sich bei Abb. 2)

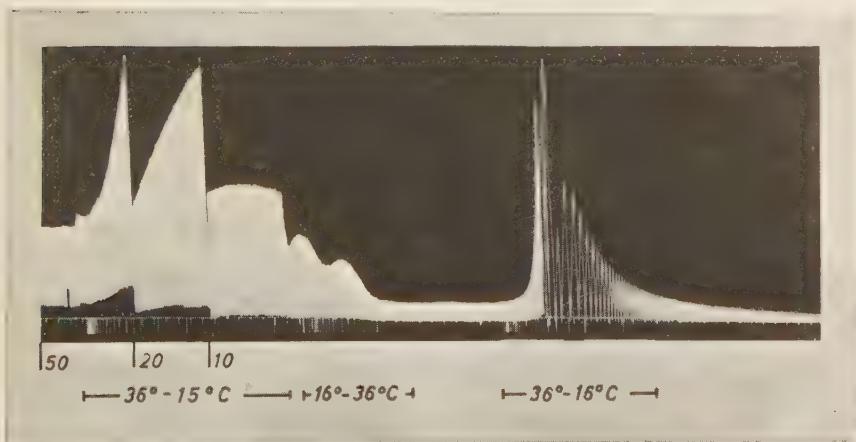


Abb. 7: Verhalten der Gefäßmuskulatur bei Erhöhung und Erniedrigung der Temperatur unter Tyr. Laufgeschwindigkeit des Kymographions 1 mm/min und 3 mm/min.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- BARCLEY, A. E., FRANKLIN, K. J. u. PRICHARD, M. M. L.:
The Foetal Circulation. Blackwell Scientific
Publications Ltd., Oxford (1944)
- BAUR, M., RUNGE, H. u. HARTMANN, H.:
Zur Physiologie des Nabelschnurkreislaufes.
Arch. Gynäk. 136, 319 (1929)
- BOHR, D. F., BOODIE, D. C., CHEUN, D. H.:
Effect of Electrolytes on Arterial Muscle Contraction.
Circulation, 17, 746 (1958)
- BOZLER, E.: Conduction, Automaticity and Tonus of Visceral
Muscles. Exper., IV, 213 (1948)
- BRECHT, K., BARBEY, K., KUTSCHA, W. u. PAUSCHINGER, P.:
Tetanus und Kontraktur bei der Verkürzung quergestreif-
ter schneller und langsamer Muskeln in isotonischer KCl-
Lösung und ihre Abhängigkeit von der Ca^{++} -Konzentration.
Pflüg. Arch., 273, 130 (1961)
- BRECHT, K. u. PAUSCHINGER, P.:
Über die Beeinflussung der elektro-mechanischen Kopp-
lung durch Ca^{++} -Ionen. Pflüg. Arch., 275, 376 (1962)
- BRECHT, K., ESTADA, J. A. u. GÖTZ, A.:
Beeinflussung der Gefäßmotorik durch Ca^{++} - und K^{+} -
Ionen (Ein Beitrag zum Tonusproblem).
Pflüg. Arch. 279, 330 (1964)

BRIGGS, A.H. u. MELVIN, S.:

Ion Movements in Isolated Rabbit Aortic Strips.

Amer.J. Physiol., 201, 365 (1961)

BRIGGS, A.H.: Calcium Movements During Potassium Contraction in Isolated Rabbit Aortic Strips.

Amer.J. Physiol., 203, 849 (1962)

BUCURA, C.J.: Über den physiologischen Verschuß der Nabelarterien. Pflüg. Arch., 91, 462 (1902)

BÜLBRING, E.: Die Physiologie des glatten Muskels.

Pflüg. Arch., 273, 1 (1961)

BÜRGI, S.: Förderung, Hemmung und Desorganisation der arteriellen Eigenrhythmen.

Helv. Physiol. Acta, 3, 215 (1945)

CHANEY, A. u. BECKMAN, A.: Beckman-Reprint, DM - 9 - B (1953)

DAWES, G. S.: The Vasodilator Action of Potassium

J. Physiol. (Lond.) 99, 224 (1941)

ESTADA, J. A.: Über den Einfluß der Ca^{++} -Ionen auf die elektromechanische Kopplung der Gefäßmuskulatur.

Pflüg. Arch., 278, 18 (1963)

FURCHGOTT, R. F.: The Pharmacology of Vascular Smooth Muscle. Pharmacol. Rev., 7, 183 (1955)

GADDUM, J. H.: The Technique of Superfusion.

Brit. J. Pharmacol., 8, 321 (1953)

- GÄNSHIRT, H. : Bau und Funktion menschlicher Nabelschnurarterien. Gegenbaurs morph. Jb. 90, 59 (1951)
- GOERTTLER, K. : Die Bedeutung der funktionellen Struktur der Gefäßwand. Untersuchungen an der Nabelschnurarterie des Menschen. Gegenbaurs morph. Jb. 91, 368 (1951)
- GÖTZ, A. : Med. Diss., erscheint demnächst
- HADDY, F. J. : Local Effects of Sodium, Calcium and Magnesium upon small and large Blood Vessels of Dog Forelimb. Circul. Res., VIII, 57 (1960)
- HASELHORST, G. : Über den Blutdruck in den Nabelschnurarterien, die Ausschaltung des Nabelschnur- und Placentarkreislaufes nach der Geburt des Kindes und über den Blutstillungsmechanismus. Z. Geburtsh. Gynäk., 95, 400 (1929)
- HENNEBERG, B. : Beiträge zur feineren Struktur, Entwicklungsgeschichte und Physiologie der Umbilikalgefäße des Menschen. Anat. H. 1. Abt., 19, 523 (1902)
- JENERICK, H. : Proceedings of First Nation. Biophys. Conf., Yale University 1959 p. 377
- KUTSCHA, W. : Die Rolle des Ionenmilieu's bei der elektromechanischen Kopplung der Kontraktur des Skelett-Muskels. Zt. f. Biologie, 114, 152-194 (1963)
- LASZT, L. : Effect of Potassium on Muscle Tension Especially on that of Vascular Muscle. Nature 185, 696 (1960)

- LASZT, L. u. HAMOIR, G.: Etude par Electrophorèse et Ultracentrifugation de la Composition protéinique de la couche musculaire carotides de bovidé.
 Biochim. et Biophys. Acta, 50, 430 (1961)
- LECHNER, W.: Med. Diss., 1966
- MARTIUS, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe, 5, 58 (1962)
- MUTH, H. W. u. BECKMAN, W.: Ärztl. Wochenschrift, 961 (1952)
- NIEDERGERKE, R.: Calcium and the Activation of Contraction.
 Exper., XV, 128 (1959)
- NYBERG, R. u. WESTIN, B.: The Influence of Oxygen Tension and some Drugs in Human Placental Vessels.
 Acta Physiol. Scand., 39, 216 (1957)
- PANIGEL, M.: Contribution à la physiologie de la circulation foeto-placentaire. I. Etude de la vasomotricité des artères du cordon ombilical humain.
 J. Physiol. (Paris), 51, 941 (1959)
- PANIGEL, M.: Placental Perfusion Experiments.
 Am. J. Obst. a. Gynec., 84, 1664 (1962)
- PAUSCHINGER, P., LORCOVIĆ, H. u. BRECHT, K.: Untersuchungen über die Wirkungen des Calcium-Entzuges auf das Membranpotential und die Kalium-Kontraktur der isolierten phasischen Skelettmuskelfaser des Frosches.
 Pflüg. Arch., 278, 15 (1963)
- Physiol. Rev. Proceedings of a Symposium on Vascular Smooth Muscle. 42, Suppl. 5 (1962)

- RECH, W.: Untersuchungen über den physiologischen Verschluß der Nabelschnurarterien.
Z. Biol., 82, 487 (1925)
- ROGERS, F. A.: Arterial Spasm in the Human Umbilical Cord.
J. Physiol. (Lond.) 105, 41 P (1947)
- SCHMITT, W.: Untersuchungen zur Physiologie der Placentalgefäße. Z. Biol., 75, 19 (1922)
- SCHMITT, W.: Über den Einfluß der Wasserstoff-Ionen-Konzentration auf die Gefäße der menschlichen Placenta.
Z. Biol., 79, 45 (1923)
- SCHMITT, W.: Über die Blutbewegung in Placenta und Nabelschnur. Z. Bl. Gynäk., 53, 1282 (1929)
- SCHRETZENMAYR, A.: Über die Gefäßtonuswirkung und den Angriffspunkt des Calciums.
Arch. f. Exper. Path. u. Pharm., 161, 630 (1931)
- STUDER, A. u. TRIPOD, J.: Verschiedene Reaktivität isolierter Gefäße auf verengende und erweiternde Pharmaka.
Helv. Physiol. Acta, 18, 384 (1960)
- SPIVACK, M.: The Anatomic Peculiarities of the Human Umbilical Cord and their Clinical Significance.
Am. J. Obst. a. Gynec., 52, 387 (1946)
- WAUGH, W. H.: Adrenergic Stimulation of Depolarized Arterial Muscle. Circul. Res., XI, 264 (1962) (a)
- WAUGH, W. H.: Role of Calcium in Contractile Excitation of Vascular Smooth Muscle by Epinephrine and Potassium.
Circul. Res., XI, 927 (1962) (b)

YAŞARGIL, G. M.: Die antagonistische Wirkung von Kalium- und Calcium-Ionen an in vitro durchströmten menschlichen Nabelschnurarterien.

Helv. Physiol. Acta, 18, 491 (1960)

YOUNG, M.: Blood Pressure in the New Born Babies.

Brit. Med. B., 17, 154 (1961)

YOUNG, M.: The Uterine, Placental and Foetal Circulations. The Control of the Circulation of the Blood.

Mc Dowall, R. J. S. Supp. Vol. W.M. Dawson and Sons. Ltd. 1956.

Herrn Professor Dr. K. Brecht darf ich meinen besonders herzlichen Dank sagen für seinen Rat in methodischen Fragen und für seine wertvollen fachlichen Anregungen.

Lebenslauf

Am 29. 3. 1939 wurde ich, Hans-Peter Closs, als Sohn des Geophysikers Dr. Hans Closs und seiner Ehefrau Ruth geborene Wähnel in Berlin geboren.

Von 1950 bis 1951 besuchte ich das Ernestinum in Celle und setzte am altsprachlichen Ratsgymnasium in Hannover meine Schulzeit fort. Im Februar 1959 bestand ich die Reifeprüfung.

In Tübingen nahm ich das Studium der Medizin auf und bestand 1962 das Physikum. Im Anschluß daran blieb ich zwei weitere Semester in Tübingen und studierte vom Wintersemester 1963/64 in Freiburg i. Br. weiter. Am 2. 12. 1966 beendete ich dort das Staatsexamen.

